

## 論文審査の結果の要旨

Expression of cancer stem cell markers in pancreatic  
intraepithelial neoplasias and pancreatic ductal adenocarcinomas

膵癌および膵癌前癌病変における癌幹細胞マーカーの発現検討

日本医科大学大学院医学研究科 統御機構病理学分野

大学院生 呉 壮香

International Journal of Oncology Vol. 41, No.4 (2012)掲載

近年、様々な癌組織で癌幹細胞の存在が報告され、癌治療の標的細胞として解析が蓄積されている。膵癌においても癌幹細胞の研究が進んでいるが、膵癌の前癌病変における癌幹細胞マーカーの研究は、ほとんどみられない。本研究では、浸潤性膵管癌、および膵管癌の前癌病変とされる PanIN における癌幹細胞マーカーの発現について病理組織学的に解析し、さらに培養膵癌細胞での発現についても検討した。

申請者は、手術検体の浸潤性膵管癌 105 例、腺扁平上皮癌 7 例、未分化癌 1 例を対象に、免疫組織染色を用い、癌幹細胞マーカーの染色強度、発現率と局在について検討した。CD24、CD44、CXCR4、Epithelial specific antigen: ESA、nestin の癌幹細胞マーカーは、低異型度 PanIN、中異型度 PanIN、高異型度 PanIN、浸潤性膵管癌の順に発現率は増加し、発現強度の増強もみられた。前癌病変から浸潤癌において、それぞれの癌幹細胞マーカーの CD24、CD44 は細胞膜、CXCR4 と nestin は細胞質、ESA は細胞膜と細胞質に発現していた。また、CXCR4、ESA は高分化型膵管癌に有意に高発現し、CD133 の発現と静脈侵襲との関連、CD44 の発現と扁平上皮癌分化との関連がみられた。さらに、8 種類の膵癌細胞株を用いた癌幹細胞マーカーの定量的 mRNA の検討では、さまざまなレベルでの発現が確認され、フローサイトメトリーでもタンパク質の発現を認めた。本研究では、難治性の癌である膵癌において、前癌病変から浸潤癌における発癌過程で、多くの癌幹細胞マーカーが段階的に発現していることを初めて明らかにした。

第二次審査では、1) 免疫組織染色の評価の妥当性について、2) 膵癌前癌病変での癌幹細胞マーカーの発現の意義について、3) 膵癌における癌幹細胞の存在とその臨床的意義について、4) それぞれの癌幹細胞マーカーの機能や膵癌における発現様式の相違について、5) 既知の腫瘍マーカーと癌幹細胞マーカーとの関連や臨床応用についてなどの質疑があったが、これらのいずれに関しても適切な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、多くの癌幹細胞マーカーが、膵癌の前癌病変から浸潤癌において異型度とともに段階的に発現すること、組織型や組織亜型での発現の相違について示したもので、今後の早期診断、膵癌の治療抵抗性への解明に繋がる内容と考えられる。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。